

Патогенез и терапия анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у онкогематологических больных (обзор современной литературы)

Н.А. Романенко

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии»
ФМБА России, Санкт-Петербург

Контакты: Николай Александрович Романенко rom-nik@yandex.ru

В статье представлен обзор литературы по механизмам развития анемии у больных онкогематологическими заболеваниями. Приведена классификация хронической анемии и методы ее коррекции. Подробно описаны механизмы действия, показания и побочные эффекты препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО). Приведены алгоритмы лечения хронической анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови с помощью препаратов рЭПО. Представлен анализ эффективности препаратов рЭПО, используемых для терапии анемии у больных различными видами онкологических заболеваний. Представлены рекомендации ASCO/ASH по применению препаратов рЭПО у различных категорий больных.

Ключевые слова: анемия, неходжкинские лимфомы, лимфопролиферативные заболевания, множественная миелома, хронический миелолейкоз, миелодиспластический синдром, гемоглобин, эритропоэтин, дарбэпоэтин, химиотерапия, трансфузии эритроцитов

Pathogenesis and therapy of anemia in oncohematology patients with recombinant erythropoietin agents (review)

N.A. Romanenko

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medico-biological Agency, St.-Petersburg

The article presents a literature review on the mechanisms of anemia in patients with hematologic malignancies and a classification of chronic anemia and methods of its correction. It describes in detail the mechanism of action, indications and side effects of recombinant erythropoietin (rEPO). It gives anemia treatment algorithms with rEPO in patients with chronic blood malignancies. The analysis of rEPO efficacy is shown in anemia treatment in patients with various types of cancer. It presents the recommendations of ASCO/ASH for the use of rEPO in various patients categories.

Key words: anemia, non Hodgkin's lymphomas, lymphoproliferative disorders, multiple myeloma, chronic myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, hemoglobin, erythropoietin, darbepoetin, chemotherapy, red blood cell transfusion

Введение

Хроническая анемия при заболеваниях системы крови является одним из проявлений и, в то же время, осложнением болезни. Встречаемость ее различна и зависит от диагноза и фазы заболевания. Частота анемии может увеличиваться в ходе проводимого химиотерапевтического (ХТ) или лучевого лечения. Так, при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ), например, при лимфогранулематозе (болезнь Ходжкина), при первичном осмотре анемия выявляется у 22,0 % больных и возрастает в ходе ХТ до 54,5 %, при неходжкинских лимфомах (НХЛ) с 34,9 до 73,7 %, при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) с 30,1 до 72,9 %, при множественной миеломе (ММ) с 56 до 77,4 % [1, 2]. В то же время при острых миелоидных и лимфоидных лейкозах, миелодиспластическом синдроме (МДС) на момент постановки диагноза анемия выявляется у 60–98 %, при первичном миелофиброзе (ПМФ) — до 38 % (с уровнем гемоглобина < 100 г/л) [3–5]. Для больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), эссенциальной тромбоцитемией анемия на ранних стадиях болезни не характерна. Однако частота ее может существенно возрастать на фоне лечения

и при прогрессировании заболевания. Так, при ХМЛ на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы, в результате токсического влияния препарата на гемопоэз, анемия наблюдается у 68–83 % больных [6–8]; у больных эссенциальной тромбоцитемией в фазе бластного криза анемия выявляется в 74 % [9].

Важно отметить, что анемия существенно ухудшает качество жизни, вызывая многочисленную симптоматику, обусловленную коронарной недостаточностью, и включает общую слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышку, боль в грудной клетке, головную боль, тахикардию, различные аритмии, снижение умственной и физической активности, а также подавленность. У пациентов старшей возрастной группы отмечается учащение приступов стенокардии [3, 10]. Многообразные симптомы анемии приводят к депрессии, потере трудоспособности и дезадаптации в семейной и общественной жизни. Кроме того, анемия может ухудшать эффективность ХТ за счет уменьшения оксигенации опухоли, снижения доступности химиопрепарата к клеткам-мишеням, а также увеличивать риск сердечных осложнений за счет интоксикации при ХТ [10].

Патогенез хронической анемии у онкогематологических больных

Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови развивается вследствие многих патогенетических механизмов, из которых в большинстве случаев она вызвана выраженной опухолевой инфильтрацией с вытеснением нормального гемопоэза, подавлением эритропоэза провоспалительными цитокинами (ФНО- α , интерлейкин-1, интерферон- γ и др.), снижением секреции эндогенного эритропоэтина (ЭЭ) и супрессией чувствительности рецепторов эритропоэтина, диз-эритропоэзом, гемолизом, нарушением обмена железа, геморрагическим синдромом [10–12]. Важная роль в патогенезе анемии отводится провоспалительным цитокинам. Они укорачивают период жизни эритроцитов, нарушают утилизацию железа, в том числе за счет регуляторного гормона гепсидина. Гепсидин является отрицательным регулятором гомеостаза железа (повышение железа в сыворотке крови увеличивает концентрацию гепсидина и «выключается» механизм всасывания и транспорта железа в организме); кроме того, гепсидин является белком острой фазы воспаления, т. е. при воспалительных процессах концентрация гепсидина возрастает в сотни раз [13]. Поэтому при воспалительном процессе или высокой активности опухоли уровень гепсидина в крови существенно возрастает и блокирует всасывание железа, приводя к его функциональному дефициту в организме [12, 13]. Кроме того, провоспалительные цитокины снижают продукцию ЭЭ, синтезируемого почками (истинный дефицит ЭЭ), и существенно уменьшают чувствительность рецепторов, находящихся на клетках эритрона, к эритропоэтину (функциональный дефицит ЭЭ) [14, 15].

В патогенетическом лечении анемии при гемобластозах важная роль принадлежит противоопухолевой терапии (ХТ, гормонотерапия, таргетная терапия), позволяющей редуцировать опухолевую массу клеток, уменьшить активность и продукцию провоспалительных цитокинов, синтезируемых клетками иммунной системы. Но и сама ХТ обладает токсическим влиянием на эритропоэз, тем самым способствуя развитию анемии. Следовательно, учитывая, что в большинстве случаев одним из ключевых звеньев патогенеза анемии при опухолевых заболеваниях системы крови является истинный или функциональный дефицит ЭЭ, назначение препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) является патогенетическим методом ее лечения [16–18], для оценки эффективности которого положительным ответом принято считать ежемесячный прирост уровня гемоглобина на 10 г/л или на 20 г/л в течение 8–12 недель терапии препаратом рЭПО [17–19].

Классификация хронической анемии и ее коррекция

Хроническую анемию у больных с различными опухолевыми заболеваниями, в том числе системы крови, классифицируют в соответствии с критериями

NCICTC (National Cancer Institute Common Terminology Criteria version 3.0) или EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [8, 19, 20]. По степени тяжести в зависимости от уровня гемоглобина выделяют: I степень тяжести — легкая анемия, при которой уровень гемоглобина ниже нормальных значений, но не ниже 100 г/л; II степень тяжести — уровень гемоглобина соответствует 80–99 г/л (умеренная анемия); III степень — уровень гемоглобина 79–65 г/л (выраженная анемия); IV степень тяжести — уровень гемоглобина 64 г/л и менее (тяжелая или угрожающая жизни анемия) [8, 17]. Эта классификация благодаря количественному лабораторному показателю (уровень гемоглобина) позволяет выбрать метод коррекции анемии — патогенетический (назначение препаратов рЭПО), заместительный (трансфузии эритроцитов) или наблюдательный.

При анемии тяжелой степени больным показаны трансфузии эритроцитов ввиду высокого риска развития опасных для жизни гипоксических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушений микроциркуляции почек, головного мозга, что в конечном итоге может привести к коматозному состоянию больного и даже летальному исходу. В то же время при выраженной анемии (за исключением острой кровопотери, гемолиза), которая развивается постепенно в течение нескольких недель или месяцев, у больных срабатывают компенсаторные механизмы (в виде увеличения сердечного выброса, сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо с увеличением отдачи кислорода в тканях), позволяющие обеспечить достаточное кровоснабжение органов и тканей [21]. У таких пациентов эритроциты переливают только для купирования важнейших симптомов, обусловленных анемией. При умеренной анемии, как правило, трансфузии эритроцитов не проводят, если у пациентов нет признаков сердечной недостаточности. Однако эти больные могут субъективно испытывать признаки анемии, у них снижается работоспособность, наблюдается семейная и социальная дезадаптация. Кроме того, проведение ХТ может приводить к усугублению тяжести анемии, что в последующем может потребовать гемотрансфузии эритроцитов. Поэтому для этой категории пациентов и для больных с выраженной анемией (в том числе получающих переливания эритроцитов) существует патогенетический метод терапии анемического синдрома — назначение препаратов рЭПО, которые увеличивают уровень гемоглобина, улучшают качество жизни пациентов и уменьшают количество переливаний эритроцитов, тем самым снижая риски осложнений, ассоциированные с трансфузиями эритроцитов [18, 19, 22–24].

Препараты рекомбинантного эритропоэтина, их применение, предосторожности при назначении

Основной механизм действия препаратов рЭПО заключается в блокировании апоптоза эритроидных

элементов, стимуляции эритроидного ростка с усилением пролиферации и дифференцировки клеток эритрона, что приводит к повышенному выходу эритроцитов в кровоток [14, 16, 18, 25]. Кроме того, эритропоэтин оказывает и другие положительные воздействия на организм. Так, данный гормон обладает нейропротективным свойством, уменьшая площадь инфаркта мозга на 50–75 %, что было показано в эксперименте на крысах с ишемией головного и спинного мозга [18, 26–28]. Также эритропоэтин обладает и кардиопротективным действием, благодаря повышению уровня гемоглобина и непосредственному воздействию на клетки миокарда, что приводит к увеличению фракции выброса желудочков, улучшению перфузии миокарда, и тем самым уменьшает площадь ишемии и инфаркта миокарда [29–31]. Есть работы, в которых показана супрессорная активность этого гормона на фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), который индуцирует эндотелин-1, благодаря чему уменьшается продукция эндотелина-1, тем самым увеличивается общая антиоксидантная активность клеток [32]. Перечисленные эффекты позволяют использовать препараты рЭПО в терапии анемического синдрома.

В настоящее время выпускается несколько типов рЭПО. В РФ для лечения анемии у онкологических больных зарегистрированы эпоэтин альфа, эпоэтин бета и дарбэпоэтин альфа (ДА). Различие между ними состоит в структуре молекулы (в ДА содержится большее число сиаловых кислот), что изменяет фармакокинетику препарата, уменьшая сродство с рецептором эритропоэтина, но удлиняя период полувыведения ($T_{1/2}$) [18, 33, 34]. Так, $T_{1/2}$ эпоэтина альфа при подкожном введении составляет 24 ч, эпоэтина бета — 28 ч, ДА — 73 ч [35]. Благодаря тому, что в молекуле ДА (Аранесп (ООО «Амджен», Нидерланды)) степень гликозилирования и молекулярная масса выше, у препарата существенно удлинен $T_{1/2}$, вследствие чего препарат имеет несколько большую активность в отношении воздействия на рецептор эритропоэтина [18, 35]. Поэтому обычно ДА вводится в пролонгированном режиме — 1 раз в 3 недели по 6,75 мкг/кг массы тела или 500 мкг на введение.

Следует подчеркнуть, что все препараты рЭПО высокоэффективны для коррекции анемии у онкогематологических больных [10, 23, 36]. Однако, если введение препарата с частотой 3 раза в неделю (для эпоэтина альфа и бета) в стационарных условиях приемлемо, то в амбулаторных — удобнее использовать пролонгированный режим назначения, т. е. 1 раз в 3 недели (для ДА). Более того, лечение с использованием пролонгированного режима введения позволяет синхронизировать рЭПО с курсовой ХТ, так как циклы ХТ чаще повторяются через 14–21–28 дней (VD, PAD, R-CHOP-14, R-CHOP-21, R-FC и др.) [23, 37–40].

У большинства пациентов переносимость препаратов рЭПО удовлетворительная и редко возникают

опасные для жизни осложнения. Тем не менее, возможно увеличение частоты развития различных видов тромбозов (тромбоз артерий нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз поверхностных или глубоких вен нижних конечностей и т. д.) у онкологических больных, получающих препараты рЭПО, что приводит к снижению их выживаемости [41–44]. Так, установлено, что частота различных тромбозов увеличивается в 1,5 раза на фоне назначения рЭПО, особенно у больных, быстро повысивших гемоглобин до уровня > 130 г/л по сравнению с больными, не получавшими эритропоэстимулирующего лечения [10, 43, 45–47]. В тоже время у онкологических больных, получавших трансфузии эритроцитов, констатировано увеличение частоты венозных и артериальных тромбозов практически в 2 раза по сравнению с пациентами, их не получавшими (7,2 % и 5,2 % против 3,7 %, и 3,0 % соответственно), что было показано А.А. Khorana et al. в ходе ретроспективного анализа более 504 тыс. историй болезни онкологических пациентов [48]. Поэтому для снижения вероятности тромботических осложнений в клинических рекомендациях ASCO/ASH было рекомендовано считать целевым уровнем гемоглобина до 110 г/л, являющийся безопасным для пациентов, получающих препараты рЭПО [23, 35].

Эффективность рекомбинантного эритропоэтина у больных с различными формами гемобластозов

Препараты рЭПО назначают при многих ЛПЗ, солидных опухолях, некоторых миелопролиферативных заболеваниях, например МДС. Показанием для их назначения является анемия, вызванная токсическим влиянием ХТ на эритропоэз, а не высокой опухолевой активностью и действием провоспалительных цитокинов [23].

По данным многочисленных исследований, положительный ответ на эритропоэстимулирующую терапию наблюдается с различной частотой и зависит от нозологии, фазы заболевания, предлеченности пациента, активности опухолевых клеток и чувствительности их к ХТ [10].

Среди гематологических больных наиболее часто рЭПО назначаются пациентам с ЛПЗ. Так, М. Hedenus et al. в рамках многоцентрового рандомизированного исследования изучили эффективность ДА, вводимого 1 раз в неделю по 2,25 мкг/кг, у пациентов со злокачественными заболеваниями лимфатической ткани с анемией, индуцированной ХТ, и установили, что положительный ответ на ДА наблюдался у 65 % больных, в то время как в группе плацебо — лишь у 24 % ($p < 0,001$). При этом трансфузионная зависимость от эритроцитов в группе ДА отмечалась у 31 % пациентов против 48 % в группе с плацебо [22]. Похожие результаты получены и Н.А. Романенко и соавт., которые использовали ДА по 500 мкг 1 раз в 3 недели; положительный ответ авторы наблюдали у 66,7 % больных [17].

Хорошие результаты получены в группе больных с различными формами НХЛ. Так, С. Haioun et al. оценили эффективность различных видов рЭПО у пациентов с НХЛ ($n = 1829$) с анемией, индуцированной ХТ ($R \pm$ СНОР-14 и $R \pm$ СНОР-21) в реальной клинической практике в рамках многоцентрового исследования (в наблюдательном исследовании принимали участие клиники из 14 европейских стран и Австралии) и выявили, что больные, получавшие рЭПО ($n = 404$), в 89 % случаев достигли целевого уровня гемоглобина 100–120 г/л [39]. При этом в группе больных со стартовым уровнем гемоглобина < 100 г/л целевого уровня гемоглобина не выше 120 г/л достигли 92 % больных, получавших дарбэпоэтин, 78 % больных, получавших эпоэтин альфа, и 81 % больных, получавших эпоэтин бета.

R. Delarue et al. в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы «GELA» изучали влияние использования ДА на выживаемость больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, получавших курсы терапии R-СНОР-14 и R-СНОР-21. В исследование включено 602 пациента, средний возраст которых составил 70 лет. Все больные были рандомизированы на 2 группы: группа пациентов стандартного лечения ($n = 362$), т. е. получавших трансфузии эритроцитов и рЭПО, и экспериментальная группа больных ($n = 238$), которым назначали ДА для поддержания уровня гемоглобина 130–150 г/л. Авторами установлено, что ДА оказал позитивное влияние на выживаемость (3-летняя выживаемость без прогрессии составила 66 % в группе дарбэпоэтина и 58 % в группе стандартного лечения анемии ($p = 0,04$)) и на выживаемость без признаков заболевания (76 % против 67 % соответственно; $p = 0,02$). При этом была отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости в группе дарбэпоэтина (HR 0,81; CI 95 % 0,57–0,94; $p = 0,01$) [40].

При ММ F. Dammacco et al. положительный ответ на рЭПО наблюдали у 75 % пациентов против 21 % больных, которые получали плацебо. При этом ими показано, что применение рЭПО позволяет не только повысить уровень гемоглобина крови, но и значительно уменьшить частоту трансфузий эритроцитов по сравнению с плацебо-контролем (28 % в группе рЭПО и 47 % в группе плацебо; $p = 0,017$) [49, 50]. В ходе проведенного метаанализа нескольких исследований M. Mittelman показал, что результативность рЭПО может широко варьировать (от 25 до 85 %) вследствие разнородности групп больных. Например, у химио-резистентных пациентов с тяжелой анемией, зависящих от переливаний эритроцитов, результаты терапии рЭПО были плохими, а у больных с легкой или умеренной анемией, эффективно реагировавших на противоопухолевое лечение, часто наблюдался положительный ответ на эритропоэстимулирующую терапию [51]. В целом же эффективность коррекции анемии у больных ММ с помощью рЭПО составляет около 65 % [52, 53]. Влияние рЭПО на частоту тромбо-

эмболических осложнений и показатели выживаемости больных ММ, получающих в качестве первой линии терапию по схеме МР или VMP оценены в рандомизированном многоцентровом исследовании VISTA [54]. Оказалось, что частота тромбоэмболических осложнений не различалась существенно между группами пациентов, получавшими и не получавшими рЭПО (3 % и 2 % соответственно) на фоне ХТ. Применение рЭПО не оказало негативного влияния также и на показатели времени до прогрессирования и общей выживаемости. Напротив, больные, получавшие трансфузии эритроцитарной массы, имели существенно худшие показатели общей выживаемости ($p < 0,0001$), чем больные, не получавшие трансфузий.

У пациентов с МДС обычно анемию корректируют с помощью переливаний эритроцитов. В начале заболевания, как правило, проводят редкие трансфузии 1–2 дозы в 2 месяца, но с течением времени заболевание прогрессирует и количество переливаний возрастает до 4–6 доз в месяц, что через 1–3 года приводит к перегрузке организма железом и развитию гемосидероза. Кроме того, трансфузии эритроцитов увеличивают риск трансмиссивных инфекций, иммунных реакций. Поэтому продолжается изучение препаратов рЭПО для данной категории больных, что в будущем, возможно, поможет продлить период жизни без трансфузий и тем самым увеличить продолжительность жизни пациентов. В ходе изучения результатов многоцентровых исследований V. Santini показал, что у больных с МДС положительный ответ на препараты рЭПО достигается в 19–68 % случаев и зависит во многом от клинического варианта заболевания (хуже при рефрактерной анемии с избытком бластов) и длительности трансфузионного анамнеза [55]. A. Villegas et al. показали, что 70,5 % пациентов с легкой и промежуточной формой МДС (по IPSS) отвечают на лечение ДА [56]. Близкие результаты получены и S. Park et al., наблюдавшими положительный ответ у 63,1 % пациентов с низким и промежуточным риском МДС по IPSS [57]. При этом авторами обоих исследований отмечено, что результативность выше у пациентов с низким уровнем ЭЭ (< 500 МЕ/мл), коротким трансфузионным анамнезом, более ранним назначением рЭПО с момента постановки диагноза [55, 56].

Дискуссионным остается вопрос по использованию препаратов рЭПО в группе пациентов с некоторыми видами миелопролиферативных заболеваний ввиду предполагаемого риска прогрессирования опухолевого клона клеток и увеличения риска тромбозов. Так, в работе F. Cervantes et al. [58] у пациентов с ПМФ положительный ответ констатирован у 45 % больных, получавших эпоэтин альфа (отмена или уменьшение на 50 % частоты трансфузий эритроцитов и увеличение уровня гемоглобина на 20 г/л). В настоящее время при ПМФ рЭПО не рекомендованы вследствие высокой частоты тромбозов, снижающих продолжительность жизни пациентов.

В терапии больных ХМЛ в качестве таргетной терапии используют высокоэффективные ингибиторы тирозинкиназы, позволяющие добиться у больных полной цитогенетической ремиссии более чем в 80 % случаев. Однако миелотоксический побочный эффект препаратов этой группы часто вызывает анемию различной степени тяжести (до 68 % больных, из которых 10–11 % пациентов нуждаются в заместительных переливаниях эритроцитов и временном прекращении таргетной терапии) [6–8]. Для остановки прогрессирования анемии и с целью избежать отмены ингибиторов тирозинкиназы и снижения эффективности лечения ХМЛ, у этой категории больных, в ряде исследований, используют препараты рЭПО. Как показали J. Cortes et al., эффективность эритропоэстимулирующих препаратов у пациентов с ХМЛ при анемии, обусловленной токсическим влиянием иматиниба, составляет 68 % [6]. Однако необходимо подчеркнуть, что хотя рЭПО не приводит к прогрессированию ХМЛ, вероятность возникновения тромбозов у этих пациентов существенно увеличивается, что было показано F.P. Santos et al. Так, тромботические осложнения наблюдались у 8,5 % пациентов с ХМЛ, получивших терапию рЭПО, в то время как без эритропоэстимулирующей терапии — лишь у 2,6 % [8]. Следовательно, у данной группы больных, назначая рЭПО, необходимо помнить о таком осложнении и проводить профилактическое лечение тромбозов антиагрегантами или даже антикоагулянтами.

Широкое распространение в клинической практике получило назначение рЭПО в пролонгированном режиме при анемии, обусловленной ХТ, у больных с солидными опухолями и гемобластозами [38, 59–61]. Так, S. Nagel et al. [59], изучая эффективность ДА (II фаза) при анемии, индуцированной карбоплатином и этопозидом, у 74 больных мелкоклеточным раком легкого, показали, что ДА не влиял на беспрогрессивную выживаемость пациентов. В то же время назначение рЭПО существенно улучшило качество жизни и уменьшило количество переливаний эритроцитов у больных с выраженной и тяжелой анемией по сравнению с контролем (сохранялись трансфузии у 19,4 % и 38,9 % соответственно), не влияя на эффективность ХТ. W. Eisterer et al. показали, что при назначении ДА при уровне гемоглобина 90–100 г/л у онкологических больных ($n = 309$) на фоне ХТ потребность в трансфузиях эритроцитов значительно ниже, чем при назначении при уровне гемоглобина < 90 г/л (19 % и 50 % больных соответственно ($p = 0,0002$)) [60]. В целом же, эффективность ДА (повышение уровня гемоглобина > 110 г/л), назначаемого в дозе 500 мкг однократно в 3 недели, составляла 83 %.

Близкие результаты получены D.P. Steensma et al. Достижение порогового уровня гемоглобина 120 г/л или его повышение на 20 г/л наблюдалось у 69,5 % больных немиелоидными опухолевыми заболеваниями [61].

В своей работе по изучению эффективности ДА у 1290 больных раком легкого, молочной железы, яич-

ников и колоректальным раком с анемией (уровень гемоглобина < 100 г/л) S. Van Belle et al. показали, что у 63 % пациентов удерживался или повышался гемоглобин до уровня ≥ 100 г/л. При этом к 9-й неделе наблюдения у 13 % пациентов гемоглобин составлял > 120 г/л, у 33 % — от 100 до 120 г/л, у 17 % больных он сохранялся на уровне < 100 г/л, стабильно не снижаясь. Учитывая строгое соблюдение показаний для назначения рЭПО (повышение гемоглобина до 130 г/л наблюдалось лишь у 10 % пациентов), авторы отметили редкие случаи осложнений в виде тромбозов, составившие лишь 0,3 % (у 4 больных) [38].

В нескольких недавно опубликованных метаанализах клинических исследований продемонстрировано, что у больных с различными видами солидных и немиелоидных гематологических заболеваний с анемией, обусловленной ХТ, рЭПО дарбэпоэтин эффективен в отношении коррекции анемии и снижении частоты трансфузий и не оказывает при этом негативного влияния на выживаемость и прогрессирование заболевания [62, 63].

Рекомендации ASCO/ASH по использованию эритропоэстимулирующих препаратов у онкологических и гематологических пациентов

Результат метаанализа многоцентровых рандомизированных исследований позволил Обществу американских клинических онкологов и гематологов разработать рекомендации по использованию эпоэтинов и ДА у больных немиелоидными опухолевыми заболеваниями [23].

Показанием для назначения препаратов рЭПО является анемия, индуцированная ХТ, с уровнем гемоглобина < 100 г/л [23, 62], а не наличие симптомов анемии и уровень гемоглобина < 110 г/л согласно рекомендациям EORTC [20]. Такой жесткий подход основан на том, что пациенты, получавшие эритропоэстимулирующие препараты, имели выживаемость ниже, чем больные, не получавшие рЭПО. Объяснение такого факта заключается в более частых тромботических осложнениях, возникающих при быстром повышении уровня гемоглобина > 120–130 г/л и в возможном прогрессировании онкологического заболевания, если пациенты не получали противоопухолевого лечения [23, 43, 62]. Поэтому при решении вопроса о назначении рЭПО необходимо учитывать потенциальный риск (тромбозы, выживаемость) и преимущества (сокращение числа трансфузий эритроцитов) для конкретного пациента.

Перед назначением рЭПО необходимо тщательное клиничко-лабораторное обследование больного, которое позволит выявить или исключить причину анемии, лечение которой не требует назначения рЭПО. Для этого необходимо исследовать возможный дефицит железа, витамина B_{12} , фолиевой кислоты, наличие микрокровоотечения, воспалительного заболевания почек, гемолиза (особенно при ХЛЛ и НХЛ), а также

оценить уровень исходного сывороточного эритропоэтина (особенно при МДС). Очень важно оценить и риск развития тромбоза у пациента, которому планируется назначение рЭПО [23].

Положительным ответом на терапию рЭПО следует считать увеличение уровня гемоглобина на 10–20 г/л в течение 6–8 недель [17]. Отсутствие повышения гемоглобина за этот период, а также сохраняющаяся зависимость от трансфузий в прежнем режиме расценивается как неэффективность эритропоэстимулирующей терапии и требует ее прекращения.

Целевой уровень гемоглобина рекомендациями ASCO/ASH/EORTC определен как 120 г/л, но для каждого пациента он может быть индивидуальным. Однако принципиально важным является поддержание его на уровне, достаточном для того, чтобы избежать заместительного переливания эритроцитов.

Рекомендуется также проводить периодический мониторинг показателей обмена железа (сатурация трансферрина, уровень ферритина и др.), свидетельствующих о функциональном его дефиците в организме. Поэтому пациентам на эритропоэстимулирующей терапии рекомендуется проводить мониторинг содержания железа в организме и при его снижении назначать препараты железа, вводимые внутривенно, что приводит к значительному улучшению результативности терапии препаратами рЭПО [23, 41, 61, 64, 65].

Не показано назначение эритропоэстимулирующих препаратов пациентам, имеющим анемию, обусловленную опухолевой прогрессией, которые не получают противоопухолевой ХТ.

У пациентов с немиелолипролиферативными заболеваниями (ММ, НХЛ, ХЛЛ), прежде всего, необхо-

димо с помощью ХТ и/или гормонотерапии редуцировать опухолевую массу. Часто у этих пациентов уже после 2–3 курсов ХТ увеличивается уровень гемоглобина и купируется анемия. Однако и сама ХТ может индуцировать анемию, для лечения которой показано назначение рЭПО, что является безопасным в отношении развития осложнений и не снижает продолжительности жизни пациентов [23, 38, 47].

Заключение

Приведенные данные показывают, что с помощью препаратов рЭПО можно достаточно успешно корригировать анемию у онкогематологических больных, не ухудшая беспрогрессивную выживаемость, как показано некоторыми исследованиями [54]. Назначение эритропоэстимулирующих препаратов позволяет уменьшить приблизительно в 2 раза количество трансфузий эритроцитов и существенно улучшить качество жизни больных, не снижая эффективности ХТ. Среди многообразия препаратов рЭПО существенным преимуществом обладают оригинальные препараты, используемые в пролонгированном режиме (вводимые 1 раз в 3 недели), так как они позволяют синхронизировать их введение с циклами ХТ. Учитывая вероятность возникновения тромбозов во время использования эритропоэстимулирующей терапии, врачу необходимо оценить, насколько польза от рЭПО будет выше, чем риск развития осложнений у конкретного пациента с анемией. В этой связи в рекомендациях ASCO/ASH пациентам, получающим рЭПО, планка целевого уровня гемоглобина снижена до 120 г/л, что, по данным многочисленных исследований, позволяет сократить риск тромбозов [23, 25, 38, 62].

ЛИТЕРАТУРА

1. Steurer M., Wagner H., Gastel G. Prevalence and management of anaemia in haematologic cancer patients receiving cyclic nonplatinum chemotherapy: results of a prospective national chart survey. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116(11–12):367–72.
2. Truong P.T., Parhar T., Hart J. et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33(5):465–8.
3. Leitch H.A., Vickers L.M. Supportive care and chelation therapy in MDS: are we saving lives or just lowering iron? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;664–72.
4. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl. 8):45–54.
5. Tefferi A., Lasho T.L., Jimma T. et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2012;87(1):25–33.
6. Cortes J., O'Brien S., Quintas A. et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2004;100(11):2396–402.
7. Quintás-Cardama A., De Souza Santos F.P., Kantarjian H. et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Cancer* 2009;115(17):3935–43.
8. Santos F.P., Alvarado Y., Kantarjian H. et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Cancer* 2011;117(5):982–91.
9. Passamonti F., Rumi E., Arcaini L. et al. Blast phase of essential thrombocythemia: A single center study. *Am J Hematol* 2009;84(10):641–4.
10. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропоэстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Онкогематол* 2011;3:39–49.
11. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Уровень цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухолей- α , интерферона- γ , интерлейкина-6) у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемическим синдромом. Анемия при лимфомах: научное издание. НГМУ. Новосибирск, 2008. С. 97–114.
12. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа. *Клин онкогематол* 2010;3(3):278–83.
13. Fleming R.E., Sly W.S. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding. *J Clin Inv* 2001;108:521–2.

14. Elliot S., Sinclair A.M. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biologics: Targets and Therapy* 2012; 6:163–89.
15. Tsopra O.A., Ziros P.G., Lagadinou E.D. et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor- α . *Acta Haematol* 2009; 121(4):187–95.
16. Птушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. *Клин онкол* 2012; 14(1):58–63.
17. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Медицинская технология. СПб., 2011. 30 с.
18. Oster H.S., Hoffman M., Prutchi-Sagiv S. et al. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions. *Isr Med Assoc J* 2006; 8(10):703–6.
19. Aapro M.S., Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008; 13(Suppl. 3):33–6.
20. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A. et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43:258–70.
21. Приказ Минздрава РФ № 363 от 25 ноября 2002 года «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
22. Hedenus M., Adriansson M., San Miguel J. et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Brit J Haematol* 2003; 122:394–403.
23. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010; 116(20):4045–59.
24. Romanenko N., Slascheva I., Golovchenko R., Abdulkadyrov K. Study of effectiveness recombinant human erythropoietin and quality of life in lymphoproliferative disorders patients with anemia. *Haematologica* 2011; 96(Suppl. 2):748.
25. Aapro M.S., Jelkmann W., Constantinescu S.N., Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Brit J Cancer* 2012; 106:1249–58.
26. Brines M.L., Ghezzi P., Keenan S. et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(19):10526–31.
27. Kaptanoglu E., Solaroglu I., Okutan O. et al. Erythropoietin exerts neuroprotection after acute spinal cord injury in rats: effect on lipid peroxidation and early ultrastructural findings. *Neurosurg Rev* 2004; 27(2):113–20.
28. Kumral A., Uysal N., Tugyan K. et al. Erythropoietin improves longterm spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Behav Brain Res* 2004; 153(1):77–86.
29. Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(2):250–6.
30. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest* 2003; 112(7):999–1007.
31. Wright G.L., Hanlon P., Amin K. et al. Erythropoietin receptor expression in adult rat cardiomyocytes is associated with an acute cardioprotective effect for recombinant erythropoietin during ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 2004; 18(9):1031–3.
32. Yang W.S., Chang J.W., Han N.J., Park S.K. Darbepoetin alfa suppresses tumor necrosis factor- α -induced endothelin-1 production through antioxidant action in human aortic endothelial cells: role of sialic acid residues. *Free Radic Biol Med* 2011; 50(10):1242–51.
33. Cazzola M., Beguin Y., Kloczko J. et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003; 122(3):386–93.
34. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B. et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19(11):2875–82.
35. Hoffmann M., Schwenger V. Erythropoiesis stimulating agents. *Ther Umsch* 2011; 68(11):650–4.
36. Canon J., Vansteenkiste J., Bodoky G. et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(4):273–84.
37. Henry D.H. Guidelines and recommendations for the management of anemia in patients with lymphoid malignancies. *Drugs* 2007; 67(2):175–94.
38. Van Belle S., Karanikiotis C., Labourey J.L. et al. Current practice of darbepoetin alfa in the management of haemoglobin levels in cancer patients undergoing chemotherapy — data from the CHOICE study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(5):987–94.
39. Haioun C., Salar A., Pettengell R. et al. Anemia and erythropoiesis-stimulating agent administration in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone with/without rituximab chemotherapy: results from an observational study. *Leukemia & Lymphoma* 2011; 52:796–803.
40. Delarue R., Haioun C., Coiffier B. et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl.; abstr. 9048).
41. Hedenus M., Birgegård G., Näsman P. et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007; 21(4):627–32.
42. Henke M., Laszlj R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1255–60.
43. Hershman D.L., Buono D.L., Malin J. et al. Patterns of use and risks associated with erythropoiesis-stimulating agents among Medicare patients with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(23):1633–41.
44. Wright J.R., Ung Y.C., Julian J.A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25(9):1027–32.
45. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299(8):914–24.
46. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(10):708–14.
47. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1532–42.
48. Khorana A.A., Francis C.W., Blumberg N. et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008; 168(21):2377–81.
49. Dammacco F., Silvestris F., Castoldi G.L. et al. The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28(2):127–34.
50. Dammacco F., Castoldi G., Rodger S. Efficacy of epoetin alfa in treatment of anemia of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 113(1):172–9.
51. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin Lymph* 2003; 4(Suppl. 1):23–9.

52. Katodritou E., Terpos E., Zervas K. et al. Hypochromic erythrocytes (%): a reliable marker for recognizing iron-restricted erythropoiesis and predicting response to erythropoietin in anemic patients with myeloma and lymphoma. *Ann Hematol* 2007;86(5):369–76.
53. Romanenko N.A., Golovtshenko R.A., Kostroma I.I., Abdulkadyrov K.M. Study of efficacy recombinant human erythropoietin in multiple myeloma patients with anemia. *Haematologica* 2012;97(Suppl. 1):622.
54. Richardson P., Schlag R., Khuageva N. et al. Characterization of haematological parameters with bortezomib–melphalan–prednisone versus melphalan–prednisone in newly diagnosed myeloma, with evaluation of long-term outcomes and risk of thromboembolic events with use of erythropoiesis-stimulating agents: analysis of the VISTA trial. *Br J Haematol* 2011; 153(2):212–21.
55. Santini V. Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. *Oncologist* 2011;16(Suppl. 3): 35–42.
56. Villegas A., Arrizabalaga B., Fernández-Lago C. et al. Darbepoetin alfa for anemia in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes and positive predictive factors of response. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(5):951–60.
57. Park S., Kelaidi C., Sapena R. et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients. *Leuk Res* 2010;34(11):1430–6.
58. Cervantes F., Alvarez-Larrán A., Hernández-Boluda J.C. et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol* 2004;127(4):399–403.
59. Nagel S., Kellner O., Engel-Riedel W. et al. Addition of darbepoetin alfa to dose-dense chemotherapy: results from a randomized phase II trial in small-cell lung cancer patients receiving carboplatin plus etoposide. *Clin Lung Cancer* 2011; 12(1):62–9.
60. Eisterer W., Hussl C., Erb H. et al. RETRA: evaluating the transfusion rate with darbepoetin alfa 500 µg every 3 weeks in anaemic cancer patients receiving chemotherapy. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(2):355–63.
61. Steensma D.P., Sloan J.A., Dakhil S.R. et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol* 2011;29(1):97–105.
62. Ludwig H., Crawford J., Osterborg A. et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2838–47.
63. Vansteenkiste J., Glaspy J., Henry D. et al. Benefits and risks of using erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in lung cancer patients: Study-level and patient-level meta-analyses. *Lung Cancer* 2012;76(3):478–85.
64. Bastit L., Vandebroek A., Altintas S. et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1611–8.
65. Katodritou E., Speletas M., Zervas K. et al. Evaluation of hypochromic erythrocytes in combination with sTfR-F index for predicting response to r-HuEPO in anemic patients with multiple myeloma. *Lab Hematol* 2006;12(1):47–54.